

Requested Patent: EP0642802A2

Title: INHALATION DEVICE ;

Abstracted Patent: US5515842 ;

Publication Date: 1996-05-14 ;

Inventor(s):

GABRIEL RENE (CH); MICHEL PETER (CH); RAMSEYER MARKUS (CH) ;

Applicant(s): DISETRONIC AG (CH) ;

Application Number: US19940287158 19940808 ;

Priority Number(s): CH19930002369 19930809 ;

IPC Classification: A61M11/00 ;

Equivalents: CH686872, DE59409409D

**ABSTRACT:**

A medical inhaler generates an aerosol of pharmaceutically effective medication to be absorbed by the respiratory tract of a patient includes a reservoir (1) of liquid medication, a conveyor (2) to expel the liquid from the reservoir, an atomizing vibrator (3) and a feed line (4) to conduct the liquid between the reservoir and the vibrator. The conveyor and the vibrator can be controlled by a process controller (15) which can include a microprocessor. Discharge of liquid medicine is both coordinated with the vibrator and accurately dosable and achieves optimal atomization of the medicine.



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 642 802 A2**

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑴ Anmeldenummer: 94112250.9

⑸ Int. Cl.<sup>8</sup>: **A61M 15/00**

⑵ Anmeldetag: 05.08.94

⑶ Priorität: 09.08.93 CH 2369/93

⑷ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.03.95 Patentblatt 95/11

⑸ Benannte Vertragsstaaten:  
DE FR GB IT NL

⑹ Anmelder: **DISETRONIC AG**  
Brunnmattstrasse 6  
CH-3400 Burgdorf (CH)

⑺ Erfinder: Ramseyer, Markus  
Marquard-Wocher-Strasse 11

**CH-3600 Thun (CH)**

Erfinder: **Gabriel, René**  
Eggen 28

**CH-3137 Gurzelen (CH)**

Erfinder: **Michel, Peter Dr**  
Pestalozzistr. 6A  
CH-3400 Burgdorf (CH)

⑻ Vertreter: **Lusuardi, Werther Giovanni, Dr.**  
**Dr. Lusuardi AG,**  
Kreuzbühlstrasse 8  
CH-8008 Zürich (CH)

⑭ **Inhalationsgerät**

⑰ Das medizinische Inhalationsgerät dient zur Erzeugung einer über die Atemwege aufzunehmenden Aerodispersion von pharmazeutisch wirksamen Substanzen.

Es umfaßt einen Vorratsbehälter (1) für die als Flüssigkeit vorliegende pharmazeutisch wirksame Substanz, eine Fördervorrichtung (2) für den Ausstoss der Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter (1), einen Schwingungsgenerator (3) und eine zwischen dem Vorratsbehälter (1) und dem Schwingungsgenerator (3) angeordneten Transferleitung (4) für die Flüssigkeit.

Mittels einer Ablaufsteuerung (15) in Form eines Mikroprozessors ist sowohl die Fördervorrichtung (2) als auch der Schwingungsgenerator (3) steuerbar. Die mit dem Schwingungserzeuger (3) koordinierte und genau dosierbare Ausschüttung von Medikamentenflüssigkeit bewirkt eine optimale Zerstäubung des Medikaments.

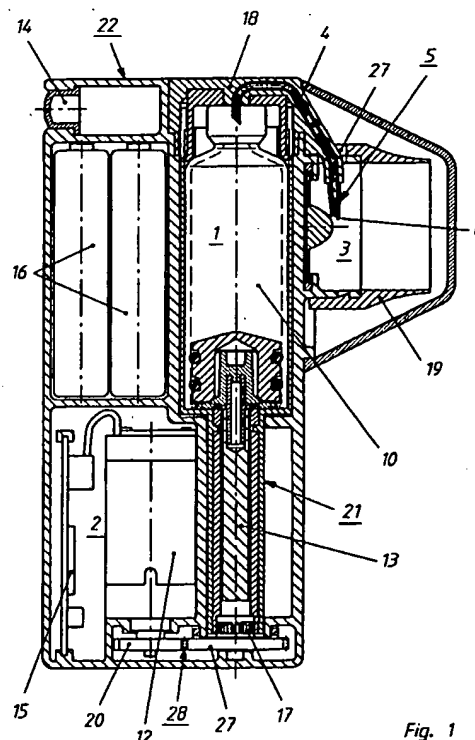


Fig. 1

**EP 0 642 802 A2**

Die Erfindung bezieht sich auf ein medizinisches Inhalationsgerät zur Erzeugung einer über die Atmungswege aufzunehmenden Aerodispersion von pharmazeutisch wirksamen Substanzen, gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1.

Ein solches Gerät ist bereits aus der EP-B1 0 258 637 bekannt. Der Dosiervorgang erfolgt bei diesem bekannten Gerät durch manuelle Betätigung eines Druckknopfes mit dem, die das Medikament enthaltende Flüssigkeitskartusche etwas zusammengedrückt wird und dadurch eine gewisse Menge Medikament in Tropfenform an den Zerstäuber abgibt. Bei einem solchen handbetätigten Dosiervorgang variiert der erzeugte Druck auf die Kartusche innerhalb weiter Grenzen, so dass die ausgeschüttete Medikamentenmenge nicht vorausbestimmbar ist. Wird die Austrittsgeschwindigkeit der Medikamentenflüssigkeit zu gross, so entsteht statt der gewünschten Tropfenform ein kontinuierlicher Flüssigkeitsstrahl, so dass die Medikamentenflüssigkeit nicht mehr auf den Teller des Zerstäubers absetzbar ist. Ein weiterer Nachteil dieses bekannten Gerätes besteht in der Beschränkung der Dosiermöglichkeit auf einen einzigen Tropfen, d.h. auf ca. 20 µl.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Inhalationsgerät zu schaffen, welches durch eine kontrollierte und mit dem Schwingungserzeuger koordinierte Ausschüttung von Medikamentenflüssigkeit an den Zerstäuber eine optimale Zerstäubung des Medikaments gestattet.

Weitere Aufgaben bestanden in der Minimierung des Totvolumens der Zuführung von Medikamentenflüssigkeit an den Zerstäuber, die Verhinderung einer Verdunstung oder Kristallisation der Medikamentenflüssigkeit auf dem Zuführweg zum Zerstäuber; eine Verbesserung der Lagerfähigkeit der Medikamentenflüssigkeit und die Modularisierung des Inhalationsgerätes um verschiedene Medikamente mit dem gleichen Gerät applizieren zu können.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe mit einem Inhalationsgerät, welches die Merkmale des Anspruchs 1 aufweist.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen gekennzeichnet.

Mit dem erfindungsgemässen Inhalationsgerät ist es möglich je nach Applikationsgebiet verschiedene Ausschüttungsarten zu realisieren. Durch entsprechende Steuerung der Fördervorrichtung können

- a) Einzeltropfen
- b) eine Serie von aufeinanderfolgenden diskreten Einzeltropfen und
- c) ein kontinuierlicher, feiner Flüssigkeitsstrahl (mit definierter Flüssigkeitsmenge pro Zeiteinheit)

heit) an den Schwingungserzeuger abgegeben werden.

Bevorzugt werden "Tropfeneinheiten" von 10 - 20 µl auf den Teller des Zerstäubers getropft. Vorzugsweise werden auf diese Weise innerhalb von 1,5 Sekunden 50 µl gefördert und zerstäubt. Je nach Medikamentenart können aber Tropfen von 3 - 40 µl vorteilhaft sein.

Der durch die Erfindung erreichte Vorteil ist im wesentlichen darin zu sehen, dass dank der erfindungsgemässen, steuerbaren Koordination von Flüssigkeitsabgabe an den Zerstäuber und Aktivierung des Zerstäubers eine äusserst genaue und im voraus definierbare Dosierung des lungengängigen Medikamentes erzielbar ist.

Die Erfindung und Weiterbildungen der Erfindung werden im folgenden anhand der teilweise schematischen Darstellungen mehrerer Ausführungsbeispiele noch näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 einen Querschnitt durch eine Dosiereinheit für das erfindungsgemässe Inhalationsgerät im inaktiven Lagerzustand;

Fig. 2 einen Querschnitt durch eine Dosiereinheit für das erfindungsgemässe Inhalationsgerät im aktivierten Zustand;

Fig. 3 einen Querschnitt durch ein erfindungsgemässes Inhalationsgerät mit eingelegter aktivierter Dosiereinheit nach Fig. 2;

Fig. 4 einen Detailquerschnitt durch die Transferleitung des Inhalationsgerätes nach Fig. 3; und

Fig. 5 einen Detailquerschnitt durch eine kapillare Ausführungsform des Inhalationsgerätes.

Das in Fig. 1 dargestellte medizinische Inhalationsgerät besteht aus einer separaten Dosiereinheit 21, welche in ein die Fördervorrichtung 2, den Schwingungsgenerator 3 und die Ablaufsteuerung 15 enthaltendes Gehäuse 22 einsetzbar und nach Belieben wieder entfernbar ist.

Die in den Fig. 2 und 3 dargestellte Dosiereinheit 21 umfasst einen Vorratsbehälter 1 zur Aufnahme einer die Medikamentenflüssigkeit enthaltende Spritzampulle 10 mit beweglichem Kolben 11, in welchen die Gewindestange 13 eingreift. Der Vorratsbehälter 1 ist im ringförmigen Hohlraum 25 eines die Transferleitung 4 tragenden Adapterkopfes 18 mit seiner ebenfalls ringförmigen Sperrklinke 26 eingesetzt.

In der in Fig. 2 dargestellten inaktivierten Position ist die Spritzampulle 10 noch völlig intakt, so dass ihre Lagerfähigkeit unbeeinträchtigt ist. Wird der die Spritzampulle 10 enthaltende Vorratsbehälter 1 durch eine rotatorische oder translatorische Bewegung in den ringförmigen Hohlraum 25 des Adapterkopfes 18 hineingedrückt, so wird dabei die Ampullenmembrane 24 von dem, dem Vorratsbe-

hälter 1 zugewandten Ende 23 der Transferleitung 4 durchbohrt, so dass Medikamentenflüssigkeit von der Spritzampulle 10 in die Transferleitung 4 einfließen kann.

Die derart aktivierte Dosiereinheit 21 (Fig. 3) kann nun verdrehungssicher in das Gehäuse 22 (Fig. 1) eingelegt werden, wobei ein am freien Ende der Gewindestange 13 angebrachter Konnektor 17 mit einem Zahnrad 27 des Getriebes 28 der Fördervorrichtung 2 verbunden wird (das Zahnrad 27 steht seinerseits im Eingriff mit dem Zahnrad 20 des Getriebes 28, welches vom Antriebsaggregat 12, vorzugsweise einem Elektromotor, angetrieben wird). Das andere freie Ende 6 der Transferleitung 4 wird dabei durch eine Öffnung 27 im Mundstück 19 auf eine genau vordefinierte Position unmittelbar über dem Schwingungsgenerator 3 positioniert.

Der Schwingungsgenerator 3 umfasst ein piezoelektrisches Schwingensystem, welches Ultraschall-Biegeschwingungen erzeugt. Ein geeignetes Ultraschall-Schwingensystem ist in der EP-B1 246.515 beschrieben.

Die Fördervorrichtung 2 umfasst, wie in Fig. 1 dargestellt das Antriebsaggregat 12 mit dem Getriebe 28. Die beiden Batterie-Akkus 16 speisen sowohl das Antriebsaggregat 12 als auch die elektronische Ablaufsteuerung 15. Die Steuerung des Antriebsaggregates 12 und des Schwingungsgenerators 3 erfolgt durch die Ablaufsteuerung 15, vorzugsweise einem programmierbaren Mikroprozessor, durch Drücken des Betätigungsknopfes 14 (statt des Betätigungsknopfes 14 kann bei anspruchsvolleren Anwendungen ein Tastaturfeld verwendet werden).

Ein für das erfindungsgemässe Inhalationsgerät geeignetes Dosiersystem als Teil der Fördervorrichtung ist in der EP-B1 143.895 beschrieben und besteht aus einem Spindel/Mutter-Getriebe, wobei das Antriebsglied des Getriebes durch eine im Gerätegehäuse drehbar gelagerte Mitnehmerhülse und das Abtriebsglied durch die Spindel gebildet ist. Die Mitnehmerhülse ist koaxial zu einer am Gerätegehäuse vorgesehenen Halterung für die Spritzampulle angeordnet und die Spindel ist koaxial in die Mitnehmerhülse einführbar. Die Mutter ist an einem an die Halterung angrenzenden Teil des Gehäuses gegen axiale Verschiebung abstützbar und drehfest halterbar. Die Spindel ist in der Mitnehmerhülse längsbeweglich und drehfest damit die Spindel für den unmittelbaren Vorschub des Kolbens einer Spritzampulle durch Drehen der Mitnehmerhülse in die Halterung verschiebbar ist.

Die unmittelbar über dem Schwingungsgenerator 3 endende Transferleitung 4 ist - wie in Fig. 4 gezeigt - im Ruhezustand luftdicht verschlossen. Das dem Schwingungsgenerator 3 zugewandte Ende 6 der Transferleitung 4 ist geschlossen und weist lediglich eine seitlich, im Mantel der Transfer-

leitung 4 angebrachte Öffnung 7 auf, welche durch eine elastische Membrane 8, in Form eines über das Ende 6 der Transferleitung 4 gestülpten Gummischlauches, vorzugsweise aus Silikongummi, verschlossen ist. Diese Konstruktion wirkt als ein im Ruhezustand selbsttätig geschlossenes Ventil 5, welches sich im Betriebszustand durch den Flüssigkeitsdruck selbsttätig öffnet. Durch Aktivierung der Fördervorrichtung 2 wird aus dem Vorratsbehälter 1 Medikamentenflüssigkeit durch die Transferleitung 4 gefördert und auf den Schwingungsgenerator 3 transferiert. Die Fördervorrichtung 2 ist derart ausgelegt, dass sie einen Arbeitsdruck von 0,01 - 5,00 bar, vorzugsweise von 0,5 - 1,0 bar, in der Spritzampulle 10 erzeugt.

In Fig. 5 ist eine alternative Ausführungsform dargestellt, bei welcher die unmittelbar über dem Schwingungsgenerator 3 endende Transferleitung 4 eine kapillare Austrittsöffnung 9 aufweist, durch welche die mittels der Fördervorrichtung 2 aus dem Vorratsbehälter 1 durch die Transferleitung 4 geförderte Flüssigkeit auf den Schwingungsgenerator 3 gegeben wird.

Die Applikation des Inhalationsgerät durch den Patienten erfolgt derart, dass das Inhalationsgerät mit seinem Mundstück 19 an den Mund gebracht wird. Wird nun der Betätigungsknopf 14 gedrückt, so aktiviert dieser über die Ablaufsteuerung 15 sowohl die Fördervorrichtung 2 (mit dem Antriebsaggregat 12 und dem Getriebe 28) als auch den Schwingungsgenerator 3. Die Aktivierung des Schwingungsgenerator 3 kann entweder simultan mit der Fördervorrichtung 2 erfolgen oder mit einer positiven oder negativen Verzögerung. Das Getriebe 28 betätigt über die beiden Zahnräder 20, 27 den Konnektor 17 die Getriebestange 13, welche nach oben verschoben wird, so dass der Kolben 11 der Spritzampulle 10 in Axialrichtung nach oben gedrückt wird und Medikamentenflüssigkeit in die Transferleitung 4 eingespeist wird. Die über das Ende 6 der Transferleitung 4 gestülpte, elastische Membrane 8 wird an der Öffnung 7 radial aufgeweitet, so dass Medikamentenflüssigkeit austreten und sich am Ende 6 der Transferleitung 4 zu einem Tropfen ausbilden kann, der durch die hochfrequenten Schwingungen des Schwingungsgenerators 3 zerstäubt und durch das Mundstück 19 freigesetzt wird. Durch Aktivierung des Betätigungsknopfes 14 und gleichzeitiges Einatmen am Mundstück 19 gelangt somit das nun lungengängige Medikament in kontrollierter Menge in die Atemwege des Patienten.

Bei Verwendung eines Mikroprozessors als Ablaufsteuerung 15 kann der Betätigungsknopf 14 in Form einer Bedienungstastatur mit mehreren Funktionen und gegebenenfalls einer Programmierung ausgebildet werden. Damit ist es möglich mehrere, beliebig definierbare Mengen an zerstäubtem Me-

dikament auszuschütten.

Andererseits ist es auch möglich durch den Einsatz verschiedenartiger Dosiereinheiten 21 beliebige Arten und Mengen von Medikamenten mit dem gleichen Gehäuse 22 zu applizieren, wobei die einzelnen Dosiereinheiten 21 als Einweg-Systeme konzipiert sind.

#### Patentansprüche

1. Medizinisches Inhalationsgerät zur Erzeugung einer über die Atmungswege aufzunehmenden Aerodispersion von pharmazeutisch wirksamen Substanzen, mit einem Vorratsbehälter (1) für die als Flüssigkeit vorliegende pharmazeutisch wirksame Substanz, einer Fördervorrichtung (2) für den Ausstoss der Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter (1), einem Schwingungsgenerator (3) und einer zwischen dem Vorratsbehälter (1) und dem Schwingungsgenerator (3) angeordneten Transferleitung (4) für die Flüssigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass das Inhalationsgerät über eine Ablaufsteuerung (15) verfügt, mit welcher die Fördervorrichtung (2) und der Schwingungsgenerator (3) steuerbar ist.
2. Inhalationsgerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ablaufsteuerung (15) ein Mikroprozessor ist.
3. Inhalationsgerät nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Ablaufsteuerung (15) programmierbar ist.
4. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass die unmittelbar über dem Schwingungsgenerator (3) endende Transferleitung (4) im Ruhezustand luftdicht verschlossen ist und ein selbsttätig schliessendes Ventil (5) aufweist, durch welches im Betriebszustand die mittels der Fördervorrichtung (2) aus dem Vorratsbehälter (1) durch die Transferleitung (4) geförderte Flüssigkeit auf den Schwingungsgenerator (3) transferierbar wird.
5. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Transferleitung (4) an ihrem dem Schwingungsgenerator (3) zugewandten Ende (6) eine vorzugsweise seitlich, im Mantel der Transferleitung (4) angebrachte Öffnung (7) aufweist, welche durch eine elastische Membrane (8), vorzugsweise in Form eines über das Ende (6) der Transferleitung (4) gestülpten Gummischlauches, verschlossen ist.
6. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass die unmittelbar über dem Schwingungsgenerator (3) endende Transferleitung (4) eine kapillare Austrittsöffnung (9) aufweist (9), durch welche die mittels der Fördervorrichtung (2) aus dem Vorratsbehälter (1) durch die Transferleitung (4) geförderte Flüssigkeit auf den Schwingungsgenerator (3) gegeben wird.
7. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Schwingungsgenerator (3), vorzugsweise mittels eines piezoelektrischen Schwingungssystems, Ultraschall-Biegeschwingungen erzeugt.
8. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Vorratsbehälter (1) eine Spritzampulle (10) mit beweglichem Kolben (11) umfasst.
9. Inhalationsgerät nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewindestange (13) an ihrem dem Kolben (11) abgewandten Ende einen Konnektor (17) zur Verbindung mit dem Getriebe (28) aufweist.
10. Inhalationsgerät nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Vorratsbehälter (1) mit Spritzampulle (10) und Transferleitung (4), sowie die den Konnektor (17) enthaltende Gewindestange (13) als separate Dosiereinheit (21) ausgebildet ist, welche in ein die Fördervorrichtung (2), den Schwingungsgenerator (3) und die Ablaufsteuerung (15) enthaltendes Gehäuse (22) einsetz- und entfernbar ist.
11. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 8 - 10, dadurch gekennzeichnet, dass der die Spritzampulle (10) enthaltende Vorratsbehälter (1) mit einem die Transferleitung (4) umfassenden Adapterkopf (18) versehen ist, wobei der Adapterkopf (18) derart mit dem Vorratsbehälter (1) kuppelbar ist, dass das dem Vorratsbehälter (1) zugewandten Ende (23) der Transferleitung (4) die Ampullenmembrane (24) durchsticht und Medikamentenflüssigkeit von der Spritzampulle (10) in die Transferleitung (4) einfließen kann.
12. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Fördervorrichtung (2) und der Schwingungsgenerator (3) simultan aktivierbar sind.
13. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Fördervorrichtung (2) gegenüber dem Schwingungs-

generator (3) mit zeitlicher Verzögerung aktivierbar ist.

14. Inhalationsgerät nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Schwingungsgenerator (3) gegenüber der Fördervorrichtung (2) mit zeitlicher Verzögerung aktivierbar ist.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

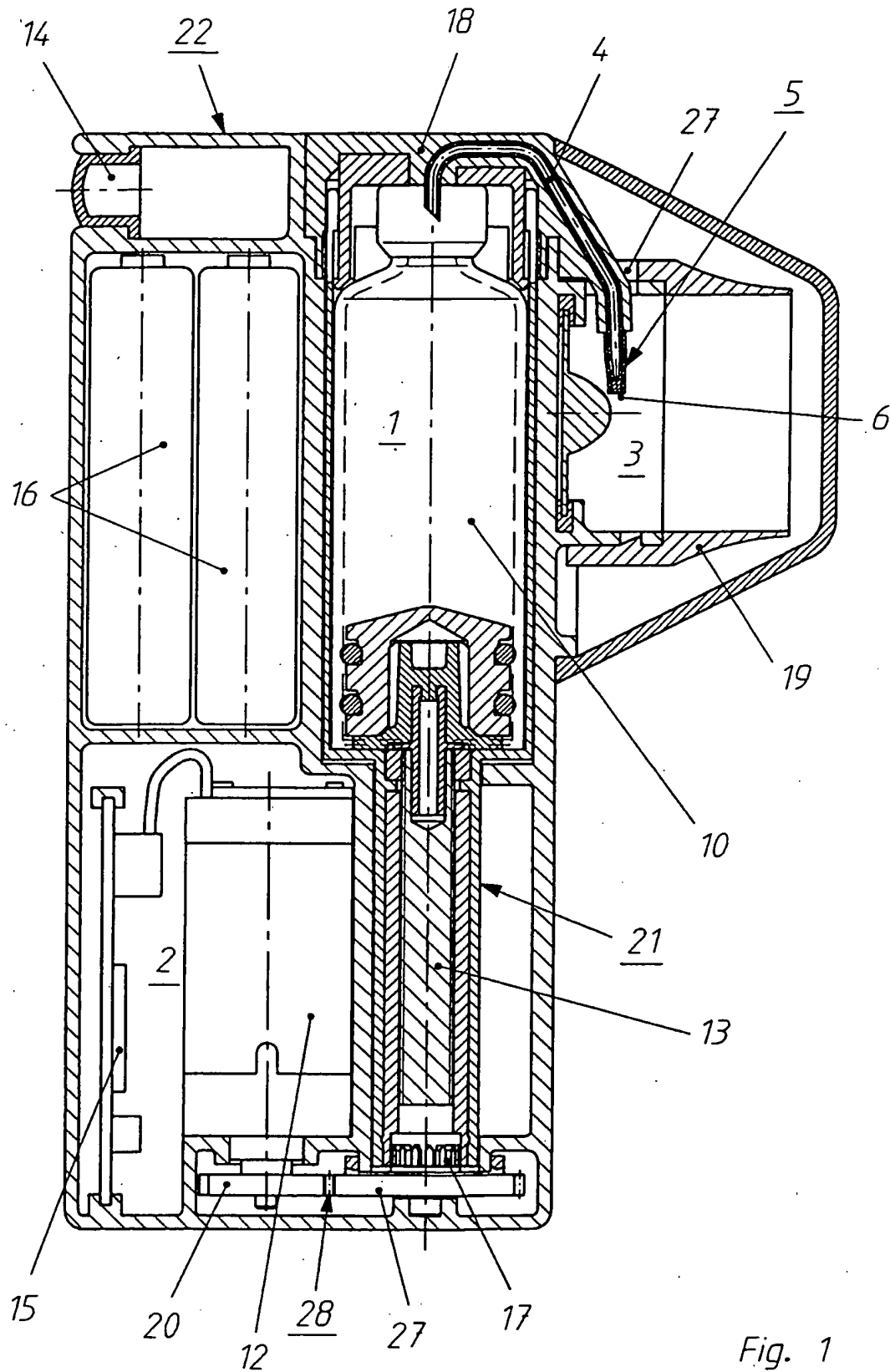


Fig. 1

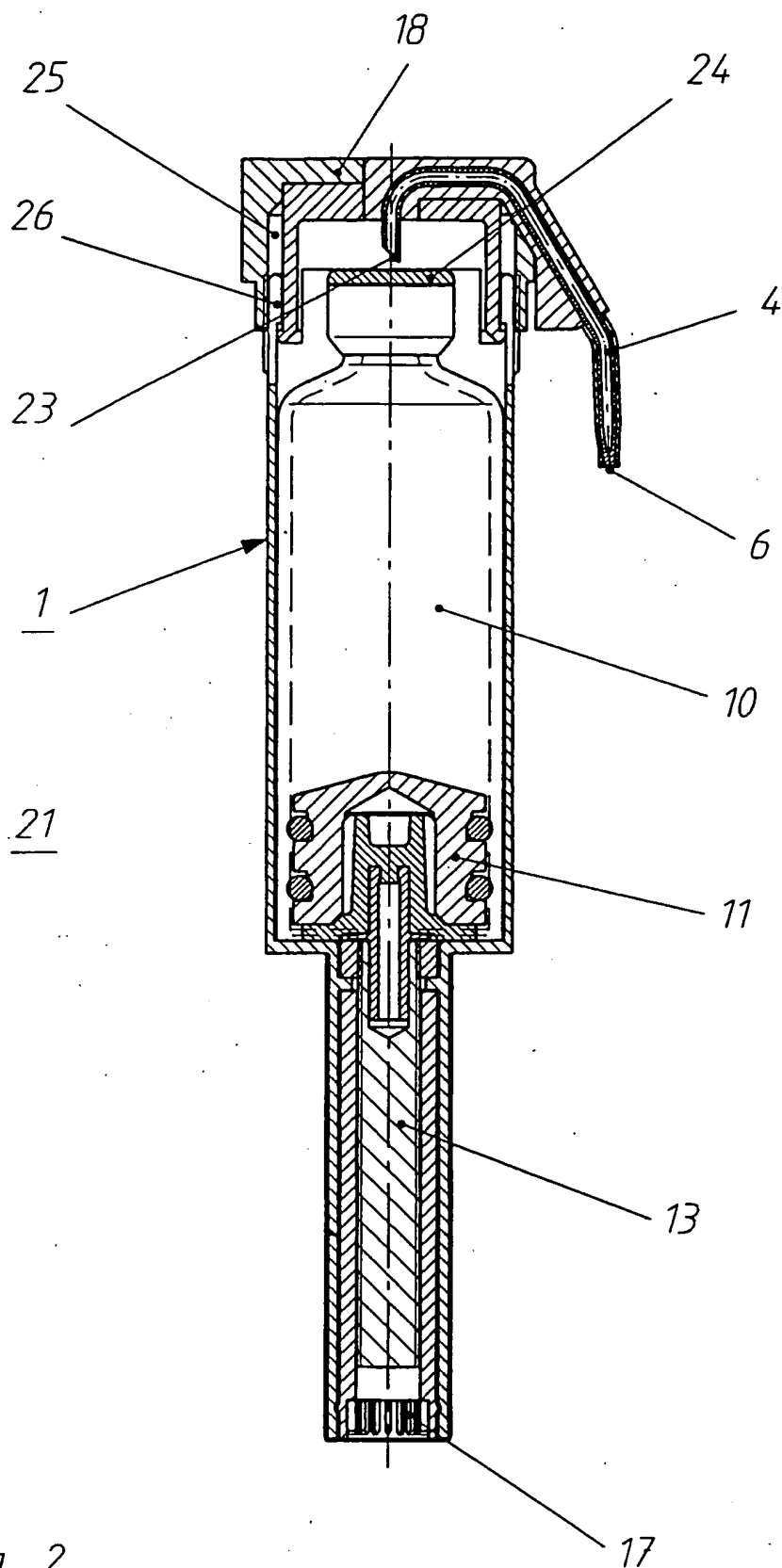


Fig. 2



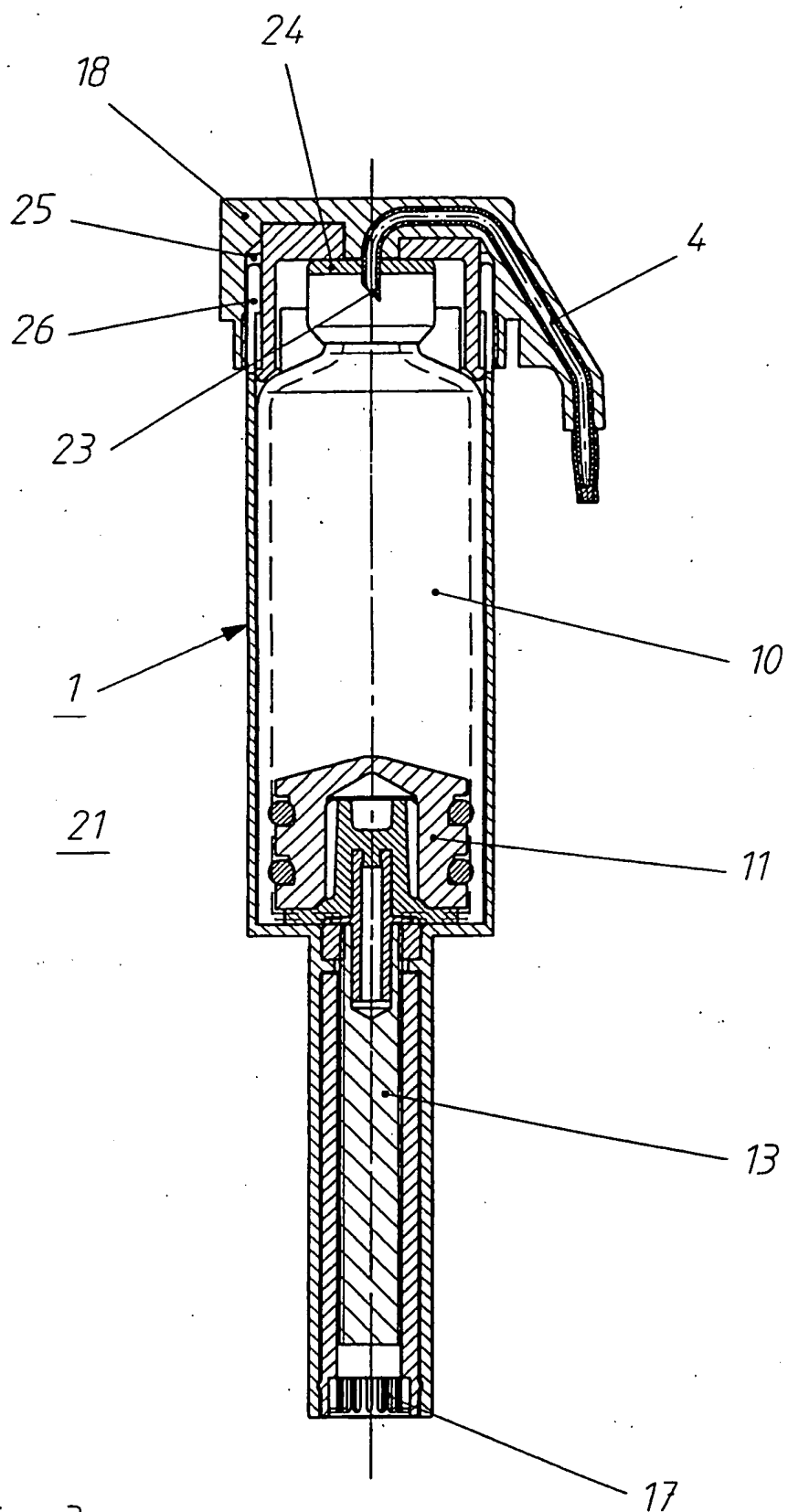


Fig. 3

Fig. 4

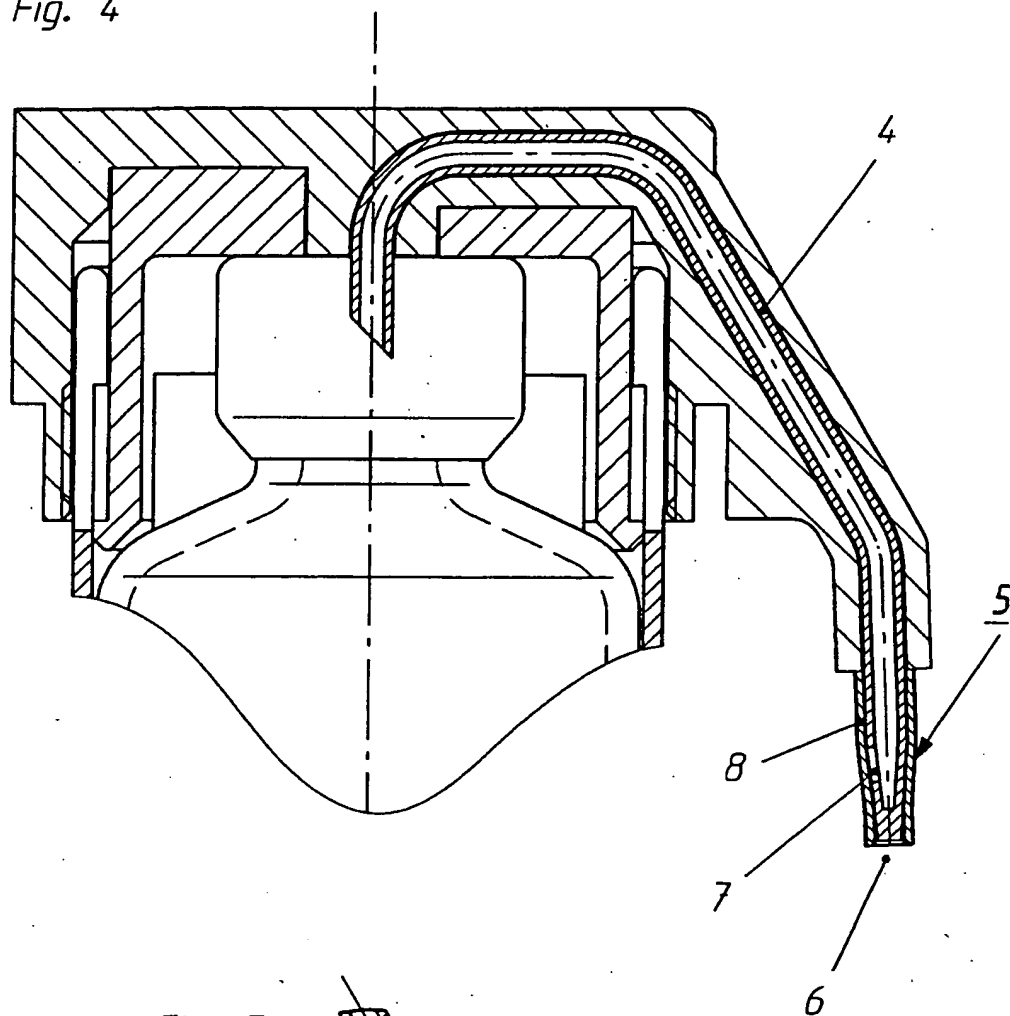


Fig. 5

